

B3

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-89857

(43) 公開日 平成7年(1995)4月4日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 61 K 31/425	ABL	9454-4C		
9/107	U			
C 07 D 277/34				

審査請求 未請求 請求項の数 7 OL (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平8-176420

(22) 出願日 平成6年(1994)7月28日

(31) 優先権主張番号 特願平5-189629

(32) 優先日 平5(1993)7月30日

(33) 優先権主張国 日本 (JP)

(71) 出願人 000199175

千寿製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

(71) 出願人 000002834

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 中山 久幸

兵庫県明石市北朝霧丘1丁目1630番地の48

ライオンズマンション朝霧丘2-501

(72) 発明者 牛尾 和道

兵庫県西宮市上田市1丁目6番13号

(74) 代理人 弁理士 岩田 弘 (外6名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 水性懸濁液剤

(57) 【要約】

【目的】 角膜障害等の治療剤として有用な5-(3-エトキシ-4-n-ペンチルオキシフェニル)チアソリジン-2,4-ジオンを有効成分として含有する安定な水性懸濁液剤を得る方法を提供する。

【構成】 ①水溶性高分子化合物、②クロロブタノールおよび③塩化ベンザルコニウムおよび/またはパラオキシ安息香酸エステルを含有してなる5-(3-エトキシ-4-n-ペンチルオキシフェニル)チアソリジン-2,4-ジオンの微細結晶の水性懸濁液剤。

(2)

特開平7-80857

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】①水溶性高分子化合物、②クロロブタノールおよび③塩化ベンザルコニウムおよび/またはパラオキシ安息香酸エステルを含有してなる5-(3-エトキシ-4-n-ベンチルオキシフェニル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの微細結晶の水性懸濁液剤。

【請求項2】5-(3-エトキシ-4-n-ベンチルオキシフェニル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの微細結晶の粒子径が10 μ m以下である請求項1記載の水性懸濁液剤。

【請求項3】水溶性高分子化合物がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項1記載の水性懸濁液剤。

【請求項4】塩化ベンザルコニウムおよび/またはパラオキシ安息香酸エステルがパラオキシ安息香酸エステルである請求項1記載の水性懸濁液剤。

【請求項5】水溶性高分子化合物および5-(3-エトキシ-4-n-ベンチルオキシフェニル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの含有割合がそれぞれ0.001~5.0w/v%および0.01~5.0w/v%である請求項1記載の水性懸濁液剤。

【請求項6】クロロブタノールの含有割合が0.01~1.0w/v%である請求項1記載の水性懸濁液剤。

【請求項7】塩化ベンザルコニウムおよび/またはパラオキシ安息香酸エステルの含有割合が0.0005~0.1w/v%である請求項1記載の水性懸濁液剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、糖尿病に起因する白内障、角膜障害や虹彩・毛様体疾患などの予防・治療に有用な5-(3-エトキシ-4-n-ベンチルオキシフェニル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの安定な水性懸濁液剤に関する。

【0002】

【従来技術】本発明の水性懸濁液剤の主成分である5-(3-エトキシ-4-n-ベンチルオキシフェニル)チアゾリジン-2, 4-ジオン(以下単にCT-112ということもある。)はアルドース還元酵素阻害作用を有する公知化合物であって、人を含む哺乳動物の糖尿病に起因する白内障、神経疾患および網膜症などの慢性症状の予防・治療効果を有すること(特開昭57-28075)、および虹彩・毛様体疾患の治療効果を有すること(特開昭61-43114)が知られている。また上記疾患の治療・予防のために用いられるCT-112の微細結晶の水性懸濁液剤も知られており、PCT WO92/17174には、水溶液高分子化合物およびCT-112の微細結晶を含む水性懸濁液剤が記載されている。その具体例として、(1)CT-112、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、濃グリセリン、酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、水酸化ナトリウム、塩酸および精製水からなる水性液剤、(2)CT-

2

112、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、マンニト、塩化ベンザルコニウム、リン酸および精製水からなる水性液剤、および(3)CT-112、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、濃グリセリン、酢酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸および精製水からなる水性液剤が記載されている。しかしながら、これらの処方では薬剤の腐敗防止および人に実際に適用した場合における薬剤使用時の刺激感、異物感等の点で十分満足できるものではない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】このような現状において、本発明者等は上記の欠点を克服すべく種々検討し、緩衝剤、等張化剤に特定の防腐剤を組み合わせることにより意外にも上記の諸欠点のない安定な水性懸濁液剤が得られることを見いだした。

【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、

1. ①水溶性高分子化合物、②クロロブタノールおよび③塩化ベンザルコニウムおよび/またはパラオキシ安息香酸エステルを含有してなる微細な5-(3-エトキシ-4-n-ベンチルオキシフェニル)チアゾリジン-2, 4-ジオンの水性懸濁液剤である。本発明の水性懸濁液剤の薬効成分である5-(3-エトキシ-4-n-ベンチルオキシフェニル)チアゾリジン-2, 4-ジオン(CT-112)は特開昭57-28075記載の方法またはそれに準じて製造することができる。本発明において、水性懸濁液剤の調製に用いるCT-112は遊離の化合物でもよいが、たとえばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩でもよい。CT-112の微細な結晶は、たとえばPCT WO92/17174に記載された方法によって製造することができ、たとえば、水溶性高分子化合物およびCT-112を溶解したpH8以上の水溶液を調製し、これに酸を加えてpHを7以下に調整することによって製造することができる。この方法によれば粒子径が10 μ m以下の微細な結晶を得ることができる。本発明の水性懸濁液剤中のCT-112の濃度は、0.01~5.0w/v%、好ましくは0.05~1.0w/v%である。本発明で用いられる水溶性高分子化合物としては、たとえばポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン(PVP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)などが挙げられる。中でもHPMCが最も好ましい。水溶性高分子化合物は必要と目的に応じてその2種以上を適宜組み合わせ用いてもよい。

【0005】本発明の水性懸濁液剤中の水溶性高分子化合物の濃度は、通常0.001~5.0w/v%、好ま

(3)

特開平7-89857

3

しくは0.02~1.0w/v%である。本発明の水性感濁液剤においては、防腐剤として、防腐第一成分および第二成分の双方が用いられる。防腐第一成分としてはクロロブタノールが、防腐第二成分としては塩化ベンザルコニウムおよびパラオキシ安息香酸エステル¹の1種または2種が用いられる。パラオキシ安息香酸エステルとしては、たとえばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルなどのパラオキシ安息香酸の低級アルキルエステルが挙げられる。防腐第二成分としては

パラオキシ安息香酸エステルが好ましい。本発明の水性感濁液剤中の防腐第一成分であるクロロブタノールの濃度は、通常0.01~1.0w/v%、好ましくは0.1~0.5w/v%である。本発明の水性感濁液剤中の防腐第二成分である塩化ベンザルコニウムおよび/またはパラオキシ安息香酸エステルの濃度は、通常0.0005~0.1w/v%、好ましくは0.001~0.05w/v%である。

【0006】つぎに本発明の水性感濁液剤の製造法について述べる。まず、CT-112および水溶性高分子化合物を水に混合または溶解したpH8以上の水溶液を調製する。この場合双方を水に加えずにpHを調整してもよく、いずれか一方を水に加えてpHを調整した後他方を添加溶解してもよく、また予めpHを調整した水溶液にCT-112および水溶性高分子化合物を溶解してもよい。CT-112と水溶性高分子化合物の水への添加は同時でも別々でもよくいずれが先であってもよい。この溶解過程はCT-112の分解を防止するためできるだけ迅速に行なうのが好ましい。また、水溶性高分子化合物は、予め水に溶解しておいたものを用いてもよく、このようにすることにより溶解時間を短縮することができる。水溶液のpHは8以上、好ましくは10~13である。pHが高すぎるとCT-112の分解が起こり好ましくない。またpHが8未満のアルカリ性ではCT-112を溶解するのに時間がかかり好ましくない。この場合のCT-112の濃度は通常0.5w/v%以上、好ましくは1~5w/v%、水溶性高分子化合物の濃度は通常0.01~10w/v%、好ましくは0.02~5.0w/v%に調整するのがよい。pHの調整はアルカリ化合物の添加によって行われる。該アルカリ化合物としてはたとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基の他、たとえば硼砂、炭酸ナトリウム、リン酸三ナトリウム、クエン酸三ナトリウムなど、水に溶けてアルカリ性を呈する塩が挙げられる。次に、このようにして得られた水溶液を攪拌しながらこれに酸を徐々に滴下して溶液のpHを7以下好ましくは4~6程度に調整し、CT-112の結晶を析出させて水性感濁液を得る。なお、攪拌はCT-112の取り込みを避けるため極力発泡しないように行なうのがよい。酸としてはたとえば塩酸、硫酸、酢酸、リン酸などの酸の他、たとえば

4

ン酸二水素ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウムなど、水に溶けて酸性を呈するものが挙げられる。このようにして粒子径が均一的に10μm以下のCT-112の微細な結晶の水性感濁液を得ることができる。これに防腐剤としてクロロブタノールと塩化ベンザルコニウムおよび/またはパラオキシ安息香酸エステルまた必要により水を加えて各成分の割合を所定の濃度に調整することにより本発明の水性感濁液剤とすることができる。

【0007】本発明の水性感濁液剤には、さらに場合によっては本発明の目的を損なわないかぎり、CT-112に加えて同種または異なった薬効成分を含有させてもよく、必要により他の添加剤を配合してたとえば点眼剤に供することができる。点眼剤にする場合、上記成分の他、従来の点眼剤に通常配合される添加剤、たとえば緩衝剤（リン酸塩、酢酸塩、ホウ酸、クエン酸塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、ソルビトール、グリセリン等）、キレート剤（エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等）、pH調節剤（塩酸、酢酸、水酸化ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80等）を適宜添加してもよい。等張化剤としてはグリセリンが好ましい。それらは1種または2種以上を適宜組み合わせる。以下に実施例および実験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明し、本発明の効果を明らかにするが、これらは単なる例示であって、これらにより本発明の範囲が限定されるものではない。

【0008】

【実施例】

実験例1

約200mlの滅菌精製水に水酸化ナトリウム（1.4g）、酢酸ナトリウム（2g）を完全に溶解し、これにCT-112（10g）を加えて完全に溶解した。この液にHPMC（2g）を溶解した液200mlを加えて濾過滅菌を行った。この液のpHは11.7であった。この液に攪拌しながら滅菌した0.5規定の塩酸を徐々に滴下してpH5.5に調整した。この液に、別途調製した緩衝剤（8g）、パラオキシ安息香酸メチル（1g）、HPMC（2g）、クロロブタノール（12g）、エデト酸ナトリウム（0.8g）および酢酸ナトリウム（2g）を溶解し、濾過滅菌した水溶液2500mlを加え、pHを5.5に調整し、滅菌精製水を加えて全量4000mlとした。

【0009】実験例2

約10mlの滅菌精製水に水酸化ナトリウム（0.07g）、酢酸ナトリウム（0.1g）を完全に溶解し、これにCT-112（0.5g）を加えて完全に溶解した。この液にHPMC（0.1g）を溶解した液10mlを加えて濾過滅菌を行った。この液のpHは11.7であった。この液に攪拌しながら滅菌した0.5規定の塩酸を徐々に滴下してpH5.5に調整した。この液に、別途調製した緩衝剤（12.5g）、パラオ

(4)

特開平7-89857

5

キシ安息香酸メチル (0.125g)、HPMC (0.4g)、クロロブタノール (1.5g)、エデト酸ナトリウム (0.1g) および酢酸ナトリウム (0.4g) を溶解し、濾過滅菌した水溶液350mlを加え、pHを5.5に調整し、滅菌精製水を加えて全量500mlとした。

【0010】実施例3

約100mlの滅菌精製水に水酸化ナトリウム (0.7g)、酢酸ナトリウム (1g) を完全に溶解し、これにCT-112 (5g) を加えて完全に溶解した。この液にHPMC (1g) を溶解した液200mlを加えて濾過滅菌を行った。この液のpHは11.7であった。この液に攪拌しながら滅菌した0.5規定の塩酸を徐々に滴下してpH5.5に調整した。この液に、別途調製した濃グレセリン (125g)、塩化ベンザルコニウム (0.25g)、HPMC (4g)、クロロブタノール (15g)、エデト酸ナトリウム (1g) および酢酸ナトリウム (4g) を溶解し、濾過滅菌した水溶液350mlを加え、pHを5.5に調整し、滅菌精製水を加えて全量500mlとした。

【0011】実施例4

約10mlの滅菌精製水に水酸化ナトリウム (0.07g)、酢酸ナトリウム (0.1g) を完全に溶解し、これにCT-112 (0.5g) を加えて完全に溶解した。この液にPVA (0.05g) を溶解した液10mlを加えて濾過滅菌を行った。この液のpHは11.7であった。この液に攪拌しながら滅菌した0.5規定の塩酸を徐々に滴下してpH5.5に調整した。この液*

6

に、別途調製した濃グレセリン (11g)、パラオキシ安息香酸メチル (0.05g)、クロロブタノール (0.6g)、エデト酸ナトリウム (0.04g) および酢酸ナトリウム (0.1g) を溶解し、濾過滅菌した水溶液250mlを加え、pHを5.5に調整し、滅菌精製水を加えて全量500mlとした。

【0012】実施例5

約20mlの滅菌精製水に水酸化ナトリウム (0.14g)、酢酸ナトリウム (0.2g) を完全に溶解し、これにCT-112 (1g) を加えて完全に溶解した。この液にHPMC (0.2g)、HEC (0.05g) を溶解した液20mlを加えて濾過滅菌を行った。この液のpHは11.7であった。この液に攪拌しながら滅菌した0.5規定の塩酸を徐々に滴下してpH4.0に調整した。この液に、別途調製した塩化ナトリウム (3g)、塩化ベンザルコニウム (0.02g)、クロロブタノール (0.6g)、エデト酸ナトリウム (0.08g) および酢酸ナトリウム (0.2g) を溶解し、濾過滅菌した水溶液250mlを加え、pHを4.0に調整し、滅菌精製水を加えて全量400mlとした。

【0013】

【実験例】実施例1、2、3の各水性懸濁液剤をそれぞれヒト (A、B、C、D、E) に点眼した場合の刺激性および異物感を検討した。対照はクロロブタノールを含有しない以外は実施例1と同一処方となる水性懸濁液剤を使用した。その結果を表1に示す。

【表1】

ヒト 点眼	A	B	C	D	E
対照	+	++	+	-	+
実施例1	-	-	-	-	-
実施例2	-	-	-	-	-
実施例3	-	+	-	-	-

- : 刺激性、異物感ともに認められない。

+ : 異物感が認められる。

++ : 刺激性が認められる。

【0014】対照を点眼した場合、刺激性および異物感に個体差が見られたが、実施例1、2および3の水性懸濁液剤を点眼した場合、ほとんどのヒトが刺激性および異物感を認めなかった。このことは、点眼剤の点眼時における刺激性等は、ヒトにおいては使用感等の主観的要素も加味されるため個体差が出現するものと考えられ、クロロブタノールをCT-112の水性懸濁液剤に配合することにより、刺激性および異物感を消失できることが分かった。

40 【0015】

【発明の効果】本発明の水性懸濁液剤は、水性懸濁液剤中におけるCT-112が粒子径10μm以下の粒子として均一に分散しており、長期間安定で異物感がなく、しかも点眼剤として投与する際無痛である。したがって、本発明の水性懸濁液剤は、糖尿病に起因する白内障、網膜症や虹彩・毛様体疾患などの予防・治療のため有利に使用することができる。

特開平7-89857

(5)

BEST AVAILABLE COPY

フロントページの続き

(72)発明者 稲田 勝弘

兵庫県神戸市須磨区1丁目3番5号 メゾ
ン名谷102号